

ния процесса. Мы наблюдали у детей с МВ существенное повышение уровня сывороточного МДА на фоне интенсивной антибактериальной терапии (рис.6). Больные этой группы, несмотря на выраженную недостаточность экскреторной функции поджелудочной железы, вне стационара не получали заместительной терапии панкреатическими ферментами. Будучи госпитализированы по поводу обострения бронхо-легочного процесса, эти больные начинали получать адекватную заместительную терапию, что приводило к существенному улучшению всасывания жиров. В результате в крови резко возрастал уровень липидов и полиненасыщенных жирных кислот. Ослабленные антиоксидантные системы таких больных не в состоянии предотвратить окисление возросшего числа мишеней для свободных радикалов. Таким образом, повышение уровня МДА у этой группы больных не связано с обострением инфекционного процесса, а является свидетельством развития оксидативного стресса.

Выводы

1. Активность НЭ в мокроте представляет собой единственный лабораторный показатель, объективно отражающий тяжесть течения бронхо-легочного процесса у больных МВ.
2. Комплексное изучение маркеров воспаления в мокроте и периферической крови может помочь объективно оценить динамику воспалительного процесса и эффективность антибактериальной терапии.
3. Улучшение функции легких может сопровождаться существенным повышением активности НЭ в мокроте, что является свидетельством массовой гибели нейтрофильных лейкоцитов в дыхательных путях.

4. Быстрое восстановление всасывания жиров в кишечнике пациентов с пониженным питанием может стать причиной системного оксидативного стресса, свидетельством которого является повышение в плазме содержания МДА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Актуальные проблемы муковисцидоза на современном этапе в России. Пульмонология 1997; 4: 7-16.
2. Певницкий Л.А., Пухальский А.Л., Капранов Н.И. и др. Иммунологический мониторинг больных муковисцидозом. Значение различных лабораторных показателей. Вестн. РАМН 2000; 5: 40-46.
3. Fick R.B.J., Sonoda F., Hornick D.B. Emergence and persistence of *Pseudomonas aeruginosa* in the cystic fibrosis airway. Semin. Respir. Infect. 1992; 7: 168-178.
4. Govan J.R.W., Deretic V. Microbial pathogenesis in cystic fibrosis: mucoid *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia*. Microbiol. Rev. 1996; 60: 539-574.
5. Graham A., Hasani A., Alton E.W. et al. No added benefit from nebulized amiloride in patients with cystic fibrosis. Eur. Respir. J. 1993; 6: 1243-1248.
6. Hoiby N., Koch C. *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis and its management. Thorax 1990; 45: 881-884.
7. Konstan M.W., Hillard K.A., Norvell T.M., Berger M. Bronchoalveolar lavage findings in cystic fibrosis patients with stable clinically mild lung disease suggest ongoing infection and inflammation. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1994; 150: 448-454.
8. Pukhalsky A.L., Kalashnikova E.A., Lyashko V.N., Pevnitsky L.A. Inhibition of phytohemagglutinin-induced lymphocyte proliferation by dexamethasone: mechanisms of individual susceptibility. Int. J. Immunopharmac. 1990; 12: 657-663.
9. Pukhalsky A.L., Kapranov N.I., Kalashnikova E.A. et al. Inflammatory markers in cystic fibrosis patients with lung *Pseudomonas aeruginosa* infection. Mediat. Inflamm. 8: 159-167.

Поступила 26.06.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК [616.233-008.8-076.5+616.153.939.6-074]-057

П.Н. Любченко, Ю.С.Лебедин, Т.Е.Виницкая, Е.А.Лисневская, В.Л.Шабаров,
О.Е.Авдеева, В.С.Мазурин, В.В.Массарыгин

СОДЕРЖАНИЕ АЛЬВЕОЛОМУЦИНА В КРОВИ И КЛЕТОЧНЫЙ СОСТАВ БРОНХОАЛЬВЕОЛЯРНЫХ СМЫВОВ У ЭЛЕКТРОСВАРЩИКОВ

МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского, НИИ пульмонологии Минздрава РФ, Москва

ALVEOLOMUCIN AMOUNT IN THE BLOOD AND CELL COMPOUND OF BRONCHOALVEOLAR WASHES IN WELDERS

P.N.Lyubchenko, Yu.S.Lebedin, T.E.Vinitskaya, E.A.Lisnevskaya, V.L.Shabarov,
O.E.Avdeeva, V.S.Masurin, V.V.Massarygin

Summary

The article demonstrates results of study of alveolomucin 3EG5, oncomarkers CA-125 and CA-15.3 in the blood and cell compound of bronchoalveolar washes in 40 welders. Among them 18 patients were diagnosed

pneumoconiosis, 6 patients suffered from chronic bronchitis, 2 patients had vibration disease and the others exposed to the welding aerosol have not got any occupational diseases. An increased level of alveolomucin was found in 23% of the patients with various diseases including those without pulmonary clinical signs. This fact evidences the hyperplasia of alveolocyt type 2 and moderate interstitial pulmonary fibrosis, sometimes of latent course, in workers exposed to the welding aerosol. The cell compound of the bronchoalveolar washes suspected neutrophil alveolitis in the welders.

Резюме

В статье приведены результаты исследования альвеоломуцина 3EG5, онкомаркеров CA-125 и CA-15.3 в крови, клеточном составе бронхоальвеолярных смывов у 40 электросварщиков, из них у 18 диагностирован пневмокониоз, у 6 — хронический обструктивный бронхит от воздействия сварочного аэрозоля, у 2 — вибрационная болезнь, у остальных, экспонированных к сварочному аэрозолю, профзаболеваний не выявлено. Повышенное содержание альвеоломуцина было выявлено у 23% больных с различными заболеваниями, в том числе без клинических проявлений легочной патологии. Эти данные свидетельствуют о том, что при воздействии сварочного аэрозоля у рабочих наблюдается гиперплазия альвеолоцитов 2-го типа и умеренно активный интерстициальный фиброз, в ряде случаев латентного течения. Цитологический состав бронхоальвеолярного смыва указывает на наличие у электросварщиков нейтрофильного альвеолита.

Профессии электросварщика свойственны многие вредные факторы, но основным из них является сварочный аэрозоль, содержащий пыль, металлы, в том числе токсичные, аллергенные и канцерогенные (железо, марганец, хром, никель), раздражающие газы (фтор, оксиды азота и углерода, озон) [4]. При длительной ингаляции сварочного аэрозоля у рабочих развивается пневмокониоз — пылевой фиброз легких, а также хронический обструктивный бронхит, реже — бронхиальная астма. Особенностью пневмокониоза от воздействия сварочного аэрозоля является обратное развитие процесса, которое, по данным разных авторов, наблюдается у 5–24% больных [9,5]. Причина различного исхода при пневмокониозе электросварщика — прогрессирование, стабилизация или обратное развитие — не совсем ясна. Если регресс вышеуказанные авторы связывают с рассасыванием рентгеноконтрастных железосодержащих узелков, то генез прогрессирования интерстициального фиброзного процесса остается недостаточно изученным. В связи с этим представляют интерес данные *M.R.Schuyler и соавт.* [21] об увеличении количества пневмоцитов 2-го типа в бронхоальвеолярных смывах при силикозе. По мнению авторов, гиперплазия пневмоцитов 2-го типа является косвенным доказательством постоянного наличия в легких биологически активного материала в течение многих лет после прекращения контакта с силицием. Альвеолоциты 2-го типа являются основными секреторными клетками, которые продуцируют компоненты сурфактанта, муцины и другие продукты [2,17]. При интерстициальных легочных фиброзах повышается проницаемость аэрогематического барьера, на фоне альтерации альвеолоцитов 1-го типа наблюдается гиперплазия альвеолоцитов 2-го типа, в результате уровень продуктов секреции альвеолоцитов 2-го типа — альвеоломуцинов в крови увеличивается [1,10]. Следовательно, по уровню альвеоломуцинов в крови можно судить о состоянии альвеолоцитов 2-го типа и активности процесса при интерстициальных легочных фиброзах. Еще одним методом оценки морфоло-

гического состояния нижних отделов дыхательных путей является цитологическое исследование бронхоальвеолярных смывов (БАС) [6].

Цитологическая картина БАС не совсем специфична при легочных фиброзах [16], однако определенные особенности можно отметить, в том числе при ингаляции различных пылей. Так, при контакте с гранитной пылью у рабочих с нормальной рентгенологической картиной легких и функцией внешнего дыхания цитоз и количество нейтрофилов в лаважной жидкости не отличались от контроля, но было увеличено количество лимфоцитов, а в больших альвеолярных макрофагах присутствовали пылевые частицы [12]. По данным *U.Costabel и соавт.* [14], у рабочих, контактирующих с асбестом, но с нормальной рентгенологической картиной количество лимфоцитов в БАС составляло 17–30% и было более высоким, чем при асбестозе. На основании цитологической картины авторы пишут о лимфоцитарном альвеолите у экспонированных к асбесту рабочих и о нейтрофильном альвеолите у больных асбестозом. При силикозе количество лимфоцитов было нормальным, а нейтрофилов — слегка повышенным. При бериллиозе цитологическая картина была идентична таковой при саркоидозе. *B.W.S.Robinson и соавт.* [19] сообщают о нейтрофильно-эозинофильном альвеолите у больных с кроцидолит- или хризотилиндуцированным асбестозом. У здоровых фермеров, контактирующих с органической пылью, в БАС также было умеренно увеличено количество лимфоцитов (больше 22%) [13]. В доступной литературе нам не встретилось сообщений о функциях альвеолоцитов 2-го типа и клеточном составе БАС у электросварщиков. Целью данной работы было изучить функциональное и морфологическое состояние респираторного отдела легких у электросварщиков.

Материалы и методы

Было обследовано 40 электросварщиков (36 мужчин и 4 женщины), средний возраст которых соста-

вил $51 \pm 6,9$ года. У 18 был установлен диагноз пневмокониоза, чаще стадии I (2s/2s), у 6 — хронический обструктивный бронхит от воздействия сварочного аэрозоля, у 2 — вибрационная болезнь, остальные 14 выписаны с различными нелегочными заболеваниями (гипертоническая болезнь, заболевания суставов, хронический эрозивный гастродуоденит). Всем больным проведено исследование биомеханики дыхания на установке "Body Test" фирмы "Erich Jaeger" (Германия), а также газового состава и кислотно-основного состояния крови на аппарате ABL фирмы "Radiometer" (Дания). Для оценки функционального состояния респираторного отдела легких исследовали содержание муцинантгена 3EG5 и онкомаркеров СА-125 и СА-15.3 методом иммуноферментного анализа с помощью реагентов фирмы "Хема" (Россия).

Исследование онкомаркеров проводили с учетом присутствия металлов-канцерогенов хрома и никеля в составе сварочного аэрозоля. БАС получали по общепринятой методике. При проведении фибробронхоскопии после осмотра бронхиального дерева дистальный конец фибробронхоскопа вводили в устье среднедолевого бронха и дробно (по 20 мл) на вдохе вводили стерильный, подогретый до 37°C (физиологический раствор, затем аспирировали жидкость. Количество вводимого физиологического раствора составляло 100 мл, количество промывных вод — 40–60 мл.

Цитологический анализ БАС проводили также по общепринятой методике [7]. Для выявления кониофагов (сидерофагов) применяли реакцию Перлса.

В качестве контроля по уровню муцинантгена 3EG5 были обследованы 52 практически здоровых человека обоего пола, сопоставимого возраста. Результаты цитологического анализа БАС сравнивались с контрольной группой Института пульмонологии [8].

Результаты и обсуждение

При исследовании структуры объемов легких у электросварщиков без известной легочной патологии выявлена умеренная обструкция периферических дыхательных путей, о чем свидетельствует тенденция к повышению гипервоздушности легких (остаточный

объем легких $132,0 \pm 42,35\%$ от должного). У больных с пневмокониозом наблюдалась также обструкция периферических дыхательных путей, но имелись и нарушения в крупных и средних бронхах — показатель аэродинамического сопротивления составил $3,4 \pm 3,27$ см вод.ст./л/с. У больных с хроническим бронхитом изменения были более выраженными: увеличение остаточного объема легких до $167,2 \pm 35,18\%$ от должного, повышение аэродинамического сопротивления до $8,2 \pm 5,82$ см вод.ст./л/с. Во всех группах обследованных выявлялась легкая артериальная гипоксемия, без нарушения кислотно-основного состояния крови. Содержание альвеоломуцина и онкомаркеров представлено в табл.1.

Из таблицы видно, что содержание альвеоломуцина в крови у электросварщиков по средним данным было умеренным, но статистически достоверно повышено по сравнению с контролем.

При индивидуальном анализе повышение уровня альвеоломуцина более $M+2\sigma$ (70 ед/мл) отмечалось у 6 из 26 обследованных этим методом (23,08%), среднее значение у них составило 96,16 ед/мл. Среди больных с повышенным уровнем муцинантгена у 2 был пневмокониоз, у 2 — хронический обструктивный бронхит, у 1 — вибрационная болезнь и у 1 — ревматоидный артрит.

Содержание онкомаркеров не превышало нормальных значений. При индивидуальном анализе повышение уровня того или другого онкомаркера было выявлено у 5 (19,2%) больных. При углубленном клиническом обследовании злокачественные новообразования были исключены, назначено динамическое наблюдение.

Цитологический состав БАС у 40 электросварщиков представлен в табл.2.

Из таблицы видно, что у электросварщиков по сравнению с контролем снижен цитоз, достоверно уменьшено количество жизнеспособных альвеолярных макрофагов и значительно (почти в 2 раза) уве-

Таблица 2
Цитологический состав БАС у электросварщиков

Показатель	Электросварщики (n=40)	Контроль (n=40)
Цитоз, $10^6/\text{мл}$	$0,13 \pm 0,049$	$0,68 \pm 0,32$
Жизнеспособность, %	$39,96 \pm 4,90^*$	$63,67 \pm 5,65^*$
Альвеолярные макрофаги, %	$86,02 \pm 9,21$	$88,41 \pm 2,13$
Лимфоциты, %	$3,72 \pm 0,8$	$6,88 \pm 2,3$
Нейтрофилы, %	$6,23 \pm 1,12$	$3,39 \pm 0,79^*$
Эозинофилы, %	0	0
Кониофаги (сидерофаги), %	$2,47 \pm 0,68$	

Примечание: * — разница с контролем достоверна, $p < 0,01$ и $p < 0,05$.

Таблица 1
Содержание муцинантгена 3EG5 и онкомаркеров в крови у электросварщиков ($M \pm m$)

Показатель	Электросварщики	Контроль
Муцинантген 3EG5, ед/мл	$58,75 \pm 5,77^*$	$44,5 \pm 2,1$
Онкомаркер СА-125, ед/мл	$29,7 \pm 8,77$	До 35
Онкомаркер СА-15.3, ед/мл	$17,18 \pm 12,85$	До 35

Примечание: * — разница с контролем достоверна, $p = 0,02$.

лично количество нейтрофилов. Достоверной разницы в зависимости от установленного диагноза не выявлено. Количество альвеолярных макрофагов с поглощенными частицами сварочного аэрозоля (железо) составило 2,47%. При сравнении показателей в зависимости от установленного диагноза получено достоверно большее количество сидерофагов у больных пневмокониозом, чем токсико-пылевым бронхитом. У больных, у которых на момент обследования профзаболевания легких не выявлено, уровень сидерофагов был самым большим — $3,05 \pm 1,25\%$, но с большими межиндивидуальными колебаниями, поэтому достоверной разницы с другими группами не получено.

При сравнении этих данных с результатами исследований БАС при других пневмокониозах можно отметить различия. Так, в исследовании *W.N.Rom и соавт.* [20], *H.J.Reynolds* [18] у больных асбестозом, силикозом, антракозом, бериллиозом содержание альвеолярных макрофагов в БАС было повышено. Одни авторы объясняют это рекрутированием мононуклеаров из крови [3,11,15], другие считают ответственным 2 механизма — рекрутирование из крови и образование *in situ* [22]. У электросварщиков количество альвеолярных макрофагов не отличалось от контроля, но было значительно уменьшено количество жизнеспособных клеток и цитоз, что можно объяснить токсическим действием компонентов сварочного аэрозоля.

Другой особенностью морфологического состояния нижних отделов дыхательных путей у рабочих при экспозиции к сварочному аэрозолю является наличие умеренно выраженного нейтрофильного альвеолита, на что указывает увеличение количества нейтрофилов в БАС. Особенностью клеточного состава БАС у электросварщиков является большое количество сидерофагов.

Таким образом, проведенное исследование свидетельствует об умеренной гиперплазии альвеолоцитов 2-го типа и активности интерстициального фиброза у 23% обследованных электросварщиков. Возможно, повышение уровня альвеоломуцина в крови является прогностическим критерием прогрессирования фиброзного процесса в легких у рабочих при воздействии сварочного аэрозоля, что будет уточнено при проспективном наблюдении за этими больными.

Повышение активности онкомаркеров было выявлено у 19% обследованных. Эти больные отнесены в группу риска по онкопатологии. По цитологическому составу БАС можно заключить о наличии у электросварщиков умеренного нейтрофильного альвеолита, в том числе у больных без манифестной легочной патологии, что согласуется с выявленной у них легкой гипоксемией. Это свидетельствует о возможности латентного легочного процесса у электросварщиков с внелегочными профессиональными заболеваниями и необходимости пульмонологического скрининга у всех электросварщиков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеева О.Е. Идиопатический фиброзный альвеолит и хронический экзогенный аллергический альвеолит. Особенности клинической картины, биологические маркеры и факторы прогноза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1999.
2. Авдеева О.Е., Лебедин Ю.С., Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Оценка эффективности противовоспалительной терапии у больных интерстициальными заболеваниями легких при помощи повторного определения биомаркера муцина 3EG5. Тер. арх. 2000; 3: 28–32.
3. Лощилов Ю.А. Патогенез пневмокониоза (история вопроса и современные представления). Пульмонология 1997; 4: 82–86.
4. Лубянова И.П. Влияние железосодержащих сварочных дымов на характер и частоту патологических изменений в организме (Обзор литературы). Мед. труда и пром. экол. 1998; 9: 27–37.
5. Монаенкова А.М. Пневмокониоз электросварщиков и газорезчиков. В кн.: Профессиональные заболевания: (Руководство). М.; 1996; т. 2: 76–79.
6. Непомнящих Г.И., Непомнящих Л.М. Морфогенез и прижизненная патоморфологическая диагностика хронических патологических процессов в легких. Пульмонология 1997; 2: 7–16.
7. Николаева Г.М. Методика подготовки материала бронхоальвеолярного лаважа для цитологического и цитохимического исследования. Лаб. дело. 1988; 3: 59–61.
8. Самсонова М.В. Цитологическая и бактериоскопическая характеристика бронхоальвеолярных смывов взрослых больных муковисцидозом в процессе лечения. Пульмонология 1996; 3: 50–54.
9. Финкельберг Э.И., Савваитова Н.И., Крук С.И., Медведева Т.С. К вопросу о течении пневмокониоза у электросварщиков. Гиг. труда 1975; 12: 44–45.
10. Чучалин А.Г. Идиопатический легочный фиброз. Тер. арх. 2000; 3: 5–12.
11. Bowden D.H. Macrophages, dust and pulmonary diseases. Am. Lung Res. 1987; 12 (2): 89–107.
12. Christman J.W., Emerson R.J., Graham W.C.B., Davis G.S. Mineral dust and cell recovery from the bronchoalveolar lavage of healthy Vermont granite workers. Am. Rev. Respir. Dis. 1985; 132: 393–399.
13. Cormier Y., Belanger J., Laviolette M. Persistent bronchoalveolar lymphocytosis in asymptomatic farmers. Ibid. 1986; 133 (5): 843–847.
14. Costabel U., Donner C.F., Haslam P.L., Rizzato G. et al. Occupational lung diseases due to inhalation of inorganic dust. Eur. Respir. J. 1990; 3 (8): 946–949.
15. Fischer G.L., Wilson F.D. The effects of coal fly ash and silica inhalation on macrophage function and progenitors. J. Reticuloendothel. Soc. 1980; 27: 513–524.
16. Haslam P.L., Poulter L.W., Rossi G.A. et al. The clinical role of BAL in idiopathic pulmonary fibrosis. Eur. Respir. J. 1990; 3 (8): 940–942.
17. Konho N., Kyoizumi S., Awaya Y. et al. New serum indicator of interstitial pneumonitis activity: sialylated carbohydrate antigen KL-6. Chest 1989; 96: 68–73.
18. Reynolds H.J. Bronchoalveolar lavage. Am. Rev. Respir. Dis. 1987; 135 (1): 250–253.
19. Robinson B.W.S., Rose A.H., James A. et al. Alveolitis of pulmonary asbestosis. Bronchoalveolar lavage studies in crocidolite and chrysotile exposed individuals. Chest 1986; 90: 396–402.
20. Rom W.N., Betterman P.B., Rennard S.I. et al. Characterization of the lower respiratory tract inflammation of nonsmoking individuals with interstitial lung disease associated with chronic inhalation of inorganic dusts. Am. Rev. Respir. Dis. 1987; 136 (6): 1429–1434.
21. Schuyler M.R., Gaumer H.R., Stankus R.P. et al. Bronchoalveolar lavage in silicosis. Evidence of type II cell hyperplasia. Lung 1980; 157: 95–102.
22. Spurzem J.R., Saltini C., Rom W. et al. Mechanisms of macrophage accumulation in lungs of asbestos exposed subjects. Am. Rev. Respir. Dis. 1987; 136 (2): 276–280.

Поступила 19.04.01